

⑬ Int. Cl.

C 07 D 207/44
A 61 K 31/40
31/415
31/42
31/425
31/495
31/54

識別記号

ABF

AED

庁内整理番号

7242-4C

⑭ 公開 昭和62年(1987)2月7日

※審査請求 未請求 発明の数 1 (全16頁)

⑮ 発明の名称 3, 5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物

⑯ 特 願 昭60-167999

⑰ 出 願 昭60(1985)7月29日

⑱ 発 明 者 今 井 直 博 明石市太寺1-6-20
⑱ 発 明 者 白 石 忠 義 高砂市西畑3丁目8番14号
⑱ 発 明 者 勝 見 都 男 神戸市垂水区千島が丘3-22-31
⑱ 発 明 者 山 下 勝 治 神戸市須磨区高倉台8-14-10
⑱ 発 明 者 有 木 豊 姫路市大塩町925の9
⑱ 発 明 者 山 下 俊 章 加古川市新神野8-16-1
⑲ 出 願 人 鐘淵化学工業株式会社 大阪市北区中之島3丁目2番4号
⑳ 代 理 人 弁理士 浅野 真一

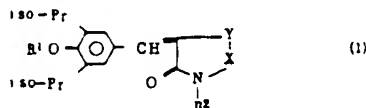
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称 3, 5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物

2. 特許請求の範囲

(1) 下記的一般式(1)で表わされる3, 5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物及びその適宜可能なものの塩。



[式中、R¹は水素またはベンジル基を表わし、R²は水素、CO-R³(R³は水素またはC₁~C₃のアルキル基を示す)で表わされるアシル基またはフェニル基を表わし、Xは $\begin{array}{c} \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{C} \\ | \\ \text{NH} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{C} \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$ (R⁴は水素またはC₁~C₃のアルキル基を示す)で表わされる基または $\begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{C} \end{array}$ を表わし、Yは-CH₂-, -CH₂SO₂-, $\begin{array}{c} \text{C} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 、-CONH-, $\begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{R}^5 \end{array}$ (R⁵は水素またはC₁~C₃のアルキル基を示す)で表わされる基、-NHCO-, 酸素原子または硫黄原子を表わし、あるいはX-Yは $\begin{array}{c} \text{C}=\text{N} \\ | \\ \text{R}^6 \end{array}$ または $\begin{array}{c} \text{N}=\text{C} \\ | \\ \text{R}^6 \end{array}$ (R⁶は水素、C₁~C₃のアルキル基、セリホリノ基またはフェニル基を示す)で表わされる基、 C_6H_5 または $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2^-$ を表わす。]

す)で表わされる基、-NHCO-, 酸素原子または硫黄原子を表わし、あるいはX-Yは $\begin{array}{c} \text{C}=\text{N} \\ | \\ \text{R}^6 \end{array}$ または $\begin{array}{c} \text{N}=\text{C} \\ | \\ \text{R}^6 \end{array}$ (R⁶は水素、C₁~C₃のアルキル基、セリホリノ基またはフェニル基を示す)で表わされる基、 C_6H_5 または $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2^-$ を表わす。]

(2) R¹が水素である特許請求の範囲第1項記載の3, 5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物およびその塩。

(3) R¹がベンジル基である特許請求の範囲第1項記載の3, 5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物。

(4) R²が水素である特許請求の範囲第1項記載の3, 5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物およびその適宜可能なものの塩。

(5) R²がCO-R³(R³は水素またはC₁~C₃のアルキル基を示す)で表わされるアシル基である特許請求の範囲第1項記載の3, 5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物およびその適宜可能なものの塩。

- (6) Xが $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^4 \end{array}$ (R⁴は水素またはC₁~C₃のアルキル基を示す)で表わされる基である特許請求の範囲第1項記載の3,5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物およびその適宜可能なものの塩。
- (7) Xが $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ で表わされる基である特許請求の範囲第1項記載の3,5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物およびその適宜可能なものの塩。
- (8) Xが $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}$ で表わされる基である特許請求の範囲第1項記載の3,5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物およびその適宜可能なものの塩。
- (9) Xが $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \parallel \\ \text{NH} \end{array}$ で表わされる基である特許請求の範囲第1項記載の3,5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物およびその適宜可能なものの塩。
- (10) Xが $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$ で表わされる基である特許請求の範囲第1項記載の3,5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物およびその適宜可能なものの塩。

ルベンジリデン複素環式化合物およびその適宜可能なものの塩。

- (11) Yが-NHCO-で表わされる基である特許請求の範囲第1項記載の3,5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物およびその適宜可能なものの塩。
- (12) Yが酸素原子である特許請求の範囲第1項記載の3,5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物およびその適宜可能なものの塩。
- (13) Yが硫黄原子である特許請求の範囲第1項記載の3,5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物およびその適宜可能なものの塩。
- (14) X-Yが $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}=\text{N} \end{array}$ または $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N}=\text{C} \end{array}$ (R⁵は水素、C₁~C₃のアルキル基、メルカプト基またはフェニル基を示す)で表わされる基である特許請求の範囲第1項記載の3,5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物およびその適宜可能なものの塩。
- (15) X-Yが $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$ または $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array}$ で表わされる基である特許請求の範囲第1項記載の

能なものの塩。

- (16) Yが-CH₂-で表わされる基である特許請求の範囲第1項記載の3,5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物およびその適宜可能なものの塩。
- (17) Yが-CH₂SO₂-で表わされる基である特許請求の範囲第1項記載の3,5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物およびその適宜可能なものの塩。
- (18) Yが $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ で表わされる基である特許請求の範囲第1項記載の3,5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物およびその適宜可能なものの塩。
- (19) Yが-CONH-で表わされる基である特許請求の範囲第1項記載の3,5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物およびその適宜可能なものの塩。
- (20) Yが $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N} \end{array}$ (R⁵は水素またはC₁~C₃のアルキル基を示す)で表わされる基である特許請求の範囲第1項記載の3,5-ジイソプロピル

3,5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物およびその適宜可能なものの塩。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は抗アレルギー作用及びチロシンナーゼ阻害作用を有し、また多くの有機化合物の中間体として有用な3,5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物並びにその適宜可能なものの塩及びこれを有効成分とする抗アレルギー剤並びにチロシンナーゼ阻害剤に関するものである。

(従来の技術)

本発明による化合物は文献未記載の新規化合物であり、本発明者らにより初めて合成されたものである。

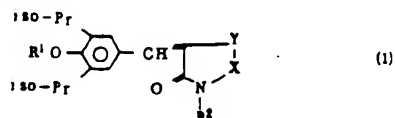
(発明が解決しようとする問題点)

本発明者らは、本発明による前記一般式(1)で表わされる新規3,5-ジイソプロピルベンジリデン複素環式化合物が多く有機化合物の中間体として有用であり、かつそれ自体抗アレルギー作用並びにチロシンナーゼ阻害作用を有することを見出

し本発明を完成した。

(問題点を解決するための手段及び作用効果)

本発明による新化合物は下記一般式(1)で表される。



(式中、 R^1 は水素またはベンジル基を表わし、 R^2 は水素、 CONH^2 (R^3 は水素または $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ のアルキル基を示す) で表わされるアシル基またはフェニル基を表わし、 X は $-\text{C}-$ 、 $-\text{C}-$ 、 $-\text{C}-$ 、 $-\text{CH}-$ (R^4 は水素または $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ のアルキル基を示す) で表わされる基または $-\text{N}-$ を表わし、 Y は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{N}-$ (R^5 は水素または $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ のアルキル基を示す) で表わされる基、 $-\text{NHCO}-$ 、酸基原子または酸基原子を表わし、あるいは $\text{X}-\text{Y}$ は $-\text{C}=\text{N}-$ または $-\text{N}=\text{C}-$ (R^6 は水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ のアルキル基、メルホリノ基またはフェニル

基を示す) で表わされる基、 C_6H_5 または $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$ を表わす。]

本発明による一般式(1)で表わされる化合物のうち R^1 が水素である化合物は、塩基と塩を形成することが可能であり、本発明による化合物の塩としては、本発明の化合物と塩基から適宜可能な任意のものが対象となる。具体的には、例えば(1)金属塩、特にアルカリ金属、アルカリ土類金属、アルミニウムとの塩、(2)アンモニウム塩、(3)アミン塩、特にメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ヘキサメチレンジイミン、アズリン、ビリジン等との塩がある。これらの塩を抗アレルギー剤またはアロシキナーゼ阻害剤として使用する場合には生薬的に許容されるものを選ぶべきである。

本発明による化合物の代表例を挙げれば表1のようになる。

表 1

| 化合物番号 | R^1 | R^2 | X | Y | 分子式 | 結晶形 | 融点(°C) |
|-------|-------------------------------------|-----------------|------------------------------------|----------------------------|--|-----|-------------|
| I | H | H | $-\text{CH}_2-$ | $-\text{CH}_2-$ | $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ | 性 状 | 196~199 |
| II | $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ | H | $-\text{CH}_2-$ | $-\text{CH}_2-$ | $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ | 板 状 | 172~175 |
| III | H | H | $-\text{CH}_2-$ | $-\text{CONH}-$ | $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ | 板 状 | 222~224 |
| IV | H | H | $-\text{CH}-$ $ \text{CH}_2$ | $-\text{CONH}-$ | $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ | 針 状 | 228~229 |
| V | H | COCH_3 | $-\text{CH}_2-$ | $-\text{CONH}-$ | $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ | 針 状 | 183~185 |
| VI | H | H | $-\text{CH}_2-$ | $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ | $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$ | 板 状 | 185~188 |
| VII | H | H | $-\text{C}-$ $ $ O | $-\text{CH}_2-$ | $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ | 針 状 | 252~255 |
| VIII | H | H | $-\text{C}-$ $ $ O | $-\text{NH}-$ | $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ | 鱗片状 | 258~262 |
| IX | H | H | $-\text{C}-$ $ $ O | $-\text{NHCO}-$ | $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ | 針 状 | 290 (分解) |
| X | H | H | $-\text{C}-$ $ $ O | $-\text{O}-$ | $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ | 無定形 | 224~229 |
| XI | H | H | $-\text{C}-$ $ $ O | $-\text{S}-$ | $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ | 針 状 | 199.5~201.5 |

表 1 (續 2)





| 化合物番号 | R ¹ | R ² | X | Y | 分子式 | 結晶形 | 融点 (°C) |
|-------|--|---|---|---|--|-----|-------------|
| XI | H | H | $\begin{array}{c} -C- \\ \\ S \end{array}$ | $-NH-$ | C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂ S | 針状 | 221.5~224.5 |
| XII | H | H | $\begin{array}{c} -C- \\ \\ S \end{array}$ | $-S-$ | C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₂ S ₂ | 針状 | 187~189 |
| XIII | H | H | $\begin{array}{c} -C- \\ \\ NH \end{array}$ | $\begin{array}{c} -N- \\ \\ CH_3 \end{array}$ | C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂ | 針状 | 167~170 |
| XIV | H | COCH ₃ | $\begin{array}{c} -C- \\ \\ NH \end{array}$ | $\begin{array}{c} -N- \\ \\ CH_3 \end{array}$ | C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₃ | 針状 | 186~190 |
| XV | $-CH_2-$  | H | $\begin{array}{c} -C- \\ \\ NH \end{array}$ | $\begin{array}{c} -N- \\ \\ CH_3 \end{array}$ | C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₂ | 針状 | 155~157 |
| XVI | H | H | $\begin{array}{c} -N- \\ \\ \text{phenyl ring} \end{array}$ | $\begin{array}{c} -C- \\ \\ O \end{array}$ | C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₃ | 板状 | 266~268 |
| XVII | H | H | $\begin{array}{c} -C=N- \\ \\ \text{phenyl ring} \end{array}$ | | C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₃ | 板状 | 120 (分解) |
| XVIII | H | H | $\begin{array}{c} -C=N- \\ \\ \text{phenyl ring} \end{array}$ | | C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₂ | 無定形 | 185.5~188 |
| XIX | H |  | $\begin{array}{c} -N=C- \\ \\ CH_3 \end{array}$ | | C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₂ | 板状 | 174~177 |
| XX | H | H |  | | C ₂₁ H ₂₃ NO ₂ | 板状 | 224~230 |
| XXI | H | H |  | | C ₂₁ H ₂₃ NO ₄ S | 板状 | 208.5~214 |

表 1 (續 2)

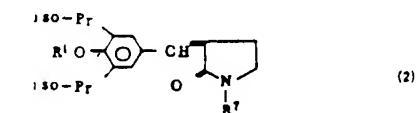
| 化合物番号 | 元 素 分 析 値 (%) | | | | | | | |
|-------|---------------|-------|------|------|------|------|-------|------|
| | C | | H | | N | | S | |
| | 理論値 | 実験値 | 理論値 | 実験値 | 理論値 | 実験値 | 理論値 | 実験値 |
| I | 74.69 | 74.81 | 8.48 | 8.68 | 5.12 | 4.97 | — | — |
| II | 79.30 | 79.20 | 8.04 | 8.26 | 3.85 | 3.99 | — | — |
| III | 67.52 | 67.35 | 7.34 | 7.22 | 9.26 | 9.43 | — | — |
| IV | 68.23 | 68.21 | 7.65 | 7.68 | 8.88 | 9.04 | — | — |
| V | 66.26 | 66.43 | 7.02 | 6.98 | 8.13 | 8.25 | — | — |
| VI | 60.51 | 60.38 | 6.87 | 6.99 | 4.15 | 4.20 | 9.50 | 9.42 |
| VII | 71.06 | 70.87 | 7.37 | 7.54 | 4.87 | 4.91 | — | — |
| VIII | 66.65 | 66.81 | 6.99 | 6.86 | 9.71 | 9.90 | — | — |
| IX | 64.54 | 64.72 | 6.37 | 6.54 | 8.85 | 8.69 | — | — |
| X | 66.42 | 66.63 | 6.62 | 6.47 | 4.84 | 4.96 | — | — |
| XI | 62.98 | 62.85 | 6.27 | 6.37 | 4.59 | 4.48 | 10.50 | — |

表 1 (続)

| 化合物番号 | 元 素 分 析 値 (%) | | | | | | | |
|-------|---------------|-------|------|------|-------|-------|-------|-------|
| | C | | H | | N | | S | |
| | 理論値 | 実験値 | 理論値 | 実験値 | 理論値 | 実験値 | 理論値 | 実験値 |
| XI | 68.18 | 68.01 | 6.62 | 6.41 | 9.20 | 9.29 | 10.58 | 10.72 |
| XII | 59.78 | 59.90 | 5.96 | 6.05 | 4.86 | 4.48 | 19.95 | 20.04 |
| XIII | 67.75 | 67.86 | 7.69 | 7.68 | 13.94 | 14.08 | — | — |
| XIV | 66.46 | 66.57 | 7.84 | 7.45 | 12.24 | 12.10 | — | — |
| XV | 73.63 | 73.44 | 7.47 | 7.42 | 10.73 | 10.98 | — | — |
| XVI | 72.51 | 72.46 | 6.64 | 6.52 | 7.69 | 7.81 | — | — |
| XVII | 67.20 | 67.07 | 7.61 | 7.44 | 11.76 | 11.98 | — | — |
| XVIII | 75.84 | 75.99 | 6.94 | 7.05 | 8.04 | 7.98 | — | — |
| XIX | 76.21 | 76.26 | 7.28 | 7.20 | 7.78 | 7.91 | — | — |
| XX | 78.47 | 78.32 | 7.21 | 7.06 | 4.36 | 4.53 | — | — |
| XXI | 65.43 | 65.54 | 6.01 | 5.87 | 3.63 | 3.69 | 8.32 | 8.25 |

本発明の一般式(1)で表わされる化合物を合成する方法には、次の様なものが挙げられる、例えば、

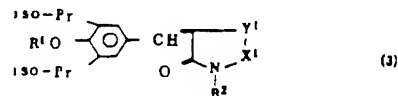
- (1) 一般式(1)で表わされる化合物のうち、一般式



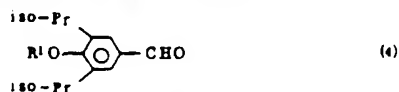
(R^1 は前記に同じ、 R^7 は水素または COR^3 (R^3 は前記に同じ) で表わされるアシル基を示す) で表わされる化合物は H. Zimmer らの方法 (ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (J. Het. Chem.), 2, 171 (1965)) に従って 4-ベンゾイルオキシ-3,5-ジイソプロピルベンズアルデヒドと N-アシルピロリドンとを水素ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水素化物存在下反応させることにより、3-(4-ベンゾイルオキシ-3,5-ジイソプロピルベンジリデン)ピロリドンを得、必要があれば得られた化合物をパラジウム炭素等を触媒とする酸

触媒元け付すことにより R^1 が水素である化合物を得ることが出来る。更に R^7 が COR^3 (R^3 は前記に同じ) で表わされるアシル基である化合物を得るには上記の方法により得られた R^7 が水素である一般式(2)で表わされる化合物を $R^3 \text{COOH}$ (R^3 は前記に同じ) で表わされる有機酸、 $(R^3 \text{CO})_2\text{O}$ (R^3 は $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ のアルキル基を示す) で表わされる有機酸無水物または $R^3 \text{COZ}$ (R^3 は前記に同じ、Z はハロゲン原子を示す) で表わされる有機酸ハライドを用いて N-アシル化することにより合成される。 R^1 と R^7 とが同時に水素である一般式(2)で表わされる化合物の N-アシル化反応を行なう際、フェニル基の 4 位水酸基をも同時にアシル化された場合には、反応生成物を水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基を用いて加水分解し、4 位アシル基を脱離すればよい。

- (2) 一般式(1)で表わされる化合物のうち、一般式



(ここで、 R^1 , R^2 は前記に同じ、 X^1 は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{C}(=\text{N})-$ または $-\text{N}-$ を表わし、 Y^1 は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}-$ (R^3 は水素または C_1-C_3 のアルキル基を示す) で表わされる基、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、酸素原子または硫黄原子を表わし、 X^1-Y^1 は前記 $X-Y$ に同じ) で表わされる化合物は、一般式(4)



(R^1 は前記に同じ) で表わされるベンズアルデヒドと、一般式(5)

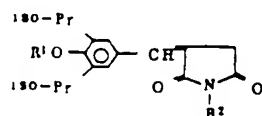


(R^2 , X^1 , Y^1 および X^1-Y^1 は前記に同じ) で表わされる化合物とを無触媒下で、あるいは酸または塩基を触媒として融合することにより合成することが出来る。

触媒として用いる酸としては酢酸、プロピオン

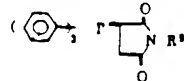
リウム、水酸化カリウム等の塩基を用いて加水分解し、脱アシル化すればよい。

(3) 一般式(1)で表わされる化合物のうち、下記一般式



(R^1 および R^2 は前記に同じ)

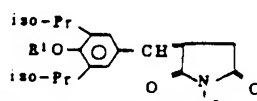
で表わされる化合物は E. Hedaya らの方法 [テトラヘドロン (Tetrahedron), 24, 2241 (1968)] に従って合成した一般式



(R^3 は水素またはフェニル基を表わす)

で表わされる化合物と前記の一般式(4)で表わされるベンズアルデヒドとを反応させて、一般式

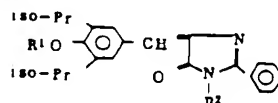
酸等の有機酸、無機酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のプロトン酸、三フッ化ホウ素等のLewis酸を挙げることが出来る。触媒として用いることが出来る塩基としては、モノエタノールアミン、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (以下、DBU と略記する) 等の有機塩基；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の有機酸アルカリ金属塩；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；リチウムジイソプロピルアミド等のアルカリ金属アミド；ナトリウムメタラート、ナトリウムエタラート等のアルカリ金属アルコラート；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物が挙げられる。反応溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；酢酸等の有機酸類；無水酢酸等の有機酸無水物類等が挙げられる。有機酸無水物を用い、フェニル基の4位水酸基がアシル化された場合には、反応生成物を水酸化ナト



(R^1 および R^3 は前記に同じ)

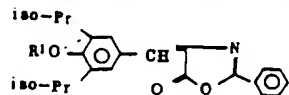
で表わされる化合物を得、必要に応じて R^3 が水素である化合物を $R^3\text{COOH}$ (R^3 は前記に同じ) で表わされる有機酸、($R^3\text{CO}$)₂O (R^3 は前記に同じ) で表わされる有機酸無水物または $R^3\text{COZ}$ (R^3 および Z は前記に同じ) で表わされる有機酸ハライドを用いてN-アシル化することにより合成される。N-アシル化反応を行なう際に同時にフェニル基の4位水酸基をも同時にアシル化された場合には、反応生成物を水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基を用いて加水分解し、4位アシル基を脱離すればよい。

(4) 一般式(1)で表わされる化合物のうち、下記一般式



(R¹ および R² は前記に同じ)

で表わされる化合物は、エルレンマイヤーのアズラクトン合成法に従って合成した一般式



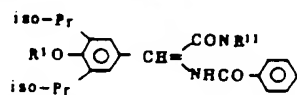
(R¹ は前記に同じ)で表わされる化合物に R³NH₂

(R³ は水素またはフェニル基を表わす)を

B.R.Pandy らの方法〔ファーマコロジー

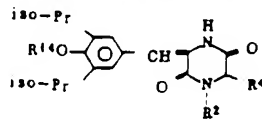
(Pharmacology), 16, 344 (1978)]

に従って反応させることにより合成することが出来る。また、一般式



(R¹ は前記に同じ、R¹¹ は水素またはフェニル基を表わす)で表わされる化合物を酢酸溶液中で酢酸ナトリウムまたは酢酸カリウム存在下に反応させることにより合成することが出来る。R² が COR³ (R³ は前記に同じ)であるアシル基である

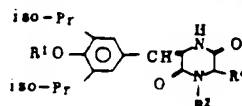
(R² および R⁴ は前記に同じ、R¹² は水素またはアルキル基を表わす)で表わされる化合物とをトリエタールアミン、DBU等の有機塩基；ナトリウムメタレート、カリウムエタレート、カリウムターシャリーブテラート等のアルカリ金属アムレート；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物存在下に反応させ、一般式



(R² および R⁴ は前記に同じ、R¹⁴ は水素、ベンジル基またはターシャリーブテルジメチルシリル基を表わす)で表わされる化合物を得、R¹⁴ がターシャリーブテルジメチルシリル基である場合にはフッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム等を用いて脱離し、更に必要に応じてR² のアシル基を水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物またはヒドラジン、DBU等の有機塩基を用いて加水分解除去することにより合成す

化合物を得るには合成法(1)、(2)、(3)で述べたアシル化法を用いればよい。

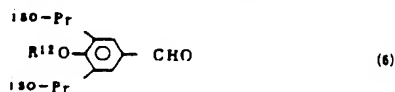
(5) 一般式(1)で表わされる化合物のうち、一般式



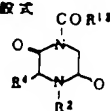
(R¹, R² および R⁴ は前記に同じ)で表わされる化合物は次の様々な方法により合成される。

(a) C.Gallinaらの方法〔テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters), 1185

(1973)]に従って、一般式(6)

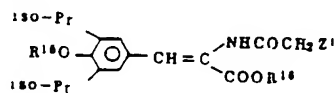


(R¹² はベンジル基またはターシャリーブテルジメチルシリル基を表わす)で表わされるベンズアルデヒドと一般式

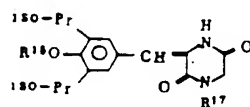


ことが出来る。

(b) C.Shin らの方法〔ブレタイン・オブ・ケミカル・ソサイアティー・オブ・ジャパン (Bull. Chem. Soc. Japan), 46, 3876 (1973)]に従い、一般式



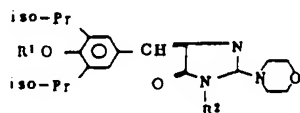
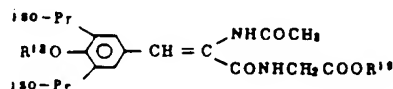
(R¹⁵ はベンジル基またはターシャリーブテルジメチルシリル基を表わし、R¹⁶ は低級アルキル基を表わし、Z¹ はハロゲン原子を表わす)で表わされる化合物を R¹⁷NH₂ (R¹⁷ は水素またはフェニル基を表わす)で表わされる化合物と反応させ、一般式



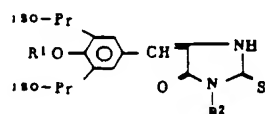
(R¹⁵ はベンジル基またはターシャリーブテルジメチルシリル基を表わし、R¹⁷ は水素またはフェ

ニル基を換わす)で表わされる化合物を得、 R^{18} がターシャリーブチルジメチルシリル基である場合にはフッ化テトラ- α -ブチルアンモニウム等を用いて脱離除去することにより合成出来る。また、 R^{17} が水素である化合物はターシャリーブチルジメチルシリル基を脱離する前に $R^3\text{COOH}$ (R^3 は前記に同じ)で表わされる有機酸、 $(R^3\text{CO})_2\text{O}$ (R^3 は前記に同じ)で表わされる有機酸無水物または $R^3\text{COZ}$ (R^3 および Z は前記に同じ)で表わされる有機酸ハライドを用いて N -アシル化後、ターシャリーブチルジメチルシリル基を脱離することにより、 R^2 が COR^3 (R^3 は前記に同じ)である化合物へ誘導することが出来る。

(c) B.W.Dominy らの方法 [ジャーナル・オブ・オルガニク・ケミストリー (J. Org. Chem.), 34, 2018 (1969)] に従い、下記一般式



(R^1 および R^2 は前記に同じ)で表わされる化合物は、合成法(2)に述べた方法により得られる一般式



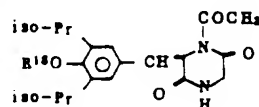
(R^1 および R^2 は前記に同じ)で表わされる化合物とメルカリンとを反応させることにより得ることが出来る。

本発明による前記一般式(1)で表わされる 3,5-ジイソプロピルベンジリデン誘導体化合物及びその誘導可能なものの塩は抗アレルギー剤及び抗アレルギー作用阻害剤として有効である。

抗アレルギー作用はメルカリン断片を用いる SRS-A (Slow reacting substance of

(R^{18} はベンジル基またはターシャリーブチルジメチルシリル基を換わし、 R^{19} は低級アルキル基を換わす)で表わされる化合物を $(R^{19}\text{CO})_2\text{O}$

(R^{19} は低級アルキル基を換わす)で表わされる有機酸無水物存在下に反応させることにより、一般式



(R^{18} は前記に同じ)で表わされる化合物を得、 R^{18} がターシャリーブチルジメチルシリル基である場合にはフッ化テトラ- α -ブチルアンモニウム等を用いて脱離し、更にヒペラジン環内の N -アシル基はアニリン、ヒドラジン等の有機塩基または水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基を用いて脱離すればよい。

(6) 下記一般式

anaphylaxis) 生合成または遊離抑制試験あるいは受動的皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応抑制試験により明らかにした。

(1) SRS-A 生合成または遊離抑制作用

江田らの方法 [日本薬理学会誌, 66, 194 (1970)] およびコーノワタナベらの方法 [ジャーナル・オブ・イムノロジー (J. Immunology), 125, 946 (1980)] に準じて、SRS-A 生合成または遊離抑制作用を調べた。

ハートレイ基腫性セルモント (体重 350~450g) の腎臓肉及び腹腔内に卵白アルブミン溶液 (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 各 1 ml を 1 回注射して感作し、注射 4 週間後に放血致死せしめ、直ちに右心室より肺動脈を注入して肺を腫脹し、血液を除いた。肺を 2 mm^2 以下の断片とし、500 μg ずつを肺動脈 4.84 ml の入った各試験管に入れた。これにジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した被験化合物 0.01 ml を加え、37℃で 10 分間インキュベート後、更に卵白アルブミン溶液 (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 0.15 ml を加え、37℃で

表 2

| 化合物 | 濃度 (μM) | 抑制率 (%) |
|------|---------|---------|
| I | 100 | 68 |
| II | 100 | 98 |
| V | 100 | 39 |
| VI | 100 | 60 |
| VII | 100 | 100 |
| X | 100 | 85 |
| XI | 100 | 86 |
| XII | 100 | 90 |
| XIII | 100 | 86 |
| XIV | 100 | 53 |
| XV | 100 | 70 |
| XVI | 100 | 51 |
| XX | 100 | 20 |
| XXI | 100 | 28 |
| XXII | 100 | 33 |

2.0分間インキュベートした。対照にはDM80を加えて同様に反応させた。インキュベート後、反応液をガーゼで濾過し、濾液中の8BB-Aを定量した。

8BB-Aの定量は、ホルモット試薬を用いたマグヌス法により行なつた。即ち、チロイド液(31℃、空気通気)を通した10mlのマグヌス管にホルモット抽出剤(長さ:2~3cm)を懸濁し、ヒスタミン(0.1μg/ml)による収縮反応が一定となつた後、1μMアトロピン及び1μMビリルギン存在下で上記の反応液中の8BB-Aを測定した。抑制率(%)は対照による収縮高を100として求めた。

表2に代表的化合物の8BB-A生成・遊離抑制作用を示す。この結果から、本発明による一般式(I)で表わされる化合物は8BB-A生成・遊離を強く抑制することが分る。なお化合物番号は表1の化合物番号に対応したものである。

(ii) ラット同種受動皮膚アナフィラキシー(PCA)に対する抑制作用

抗血清の作製はI.Motaの方法[イムノロジー(Immunology), 7, 681(1964)]、PCA反応は丸山らの方法[日本薬理学会誌, 74, 179(1978)]に準拠して行なつた。

抗血清の作製

卵白アルブミン溶液(2mg/ml)をウイスター系雄性ラット(体重200~260g)の胸大筋部に0.5ml/100g体重の割合で筋肉内注射し、同時に百日ぜきワクチン(Bordetella Pertussis, 2×10¹⁰個/ml, 千葉県血清研究所)を1ml/ラット腹腔内投与した。起作12日後、エーテル麻酔下で後大動脈より採血し、血清を分離して-80℃で保存した。

PCA反応

ウイスター系雄性ラット(体重180~210g)を1群4匹として用いた。背部を脱毛し、生理食塩水で32倍に希釈した抗血清を背部皮内の4ヶ所に0.05mlづつ注射した。48時間後、生

理食塩水に溶解した卵白アルブミン(2mg/ml)とエバンスブルー(10mg/ml)との等量溶液を1mlラット尾静脈内注射し、80分後エーテル麻酔下で放血致死させ、背部をばく離した。色素漏出した青染円の面積を測定し、対照群と比較して抑制率(%)を求めた。

被験化合物は0.2%ツイーン80を含む2.5%アラビアゴム水溶液に懸濁したものを0.5ml/100g体重の割合で抗原注射1時間後に経口投与した。なお、対照薬のトラニラストは抗原注射30分前に経口投与した。表3に代表的化合物のPCA反応に対する抑制作用を示す。この結果から、本発明による化合物はPCA反応を強く抑制することが分る。

表 3

| 化合物 | 投与量(mg/kg) | 抑制率 (%) |
|-------------------|------------|---------|
| I | 100 | 26 |
| XII | 100 | 21 |
| XVI | 100 | 21 |
| トラニラスト (公知化合物) | 300 | 40 |

テロシキナーゼは癌細胞に関与していることが知られており、テロシキナーゼ阻害剤は制癌剤あるいは癌防止剤として有用である可能性を示唆している。

本発明の化合物によるテロシキナーゼ阻害作用は、S. Cohen らのテロシキナーゼ活性測定法〔ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.), 267, 1523 (1982)〕を参考として測定した。

ヒト癌細胞由来樹立株 A-431 を牛胎児血清 10%、ストレプトマイシン (50 μ g/ml)、ペニシリン G (50 国際単位/ml) 及びカナマイシン (50 μ g/ml) を含有するダルベッコ変法イーグル増殖〔日本製薬〕中、37℃ 5% CO₂ 条件下で培養した。得られた細胞を上記のコーエンらの方法に準じて処理し、上皮癌増殖因子受容体-テロシキナーゼ複合体を含有する膜製品 (以下、膜製品と略記する) を得た。この膜製品を可溶化することなく以下の測定に用いた。

N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'

り求めた。

$$\text{阻害率(\%)} = \frac{(C-D) - (A-B)}{C-D} \times 100$$

表 4 に代表的化合物のテロシキナーゼ阻害作用を示す。この結果から、本発明による化合物はテロシキナーゼを強く阻害することが分る。

表 4

| 化合物 | 濃度 (μ M) | 阻害率 (%) |
|------|---------------|---------|
| VI | 100 | 100 |
| K | 100 | 94 |
| II | 100 | 100 |
| XII | 100 | 100 |
| XV | 100 | 93 |
| XVI | 100 | 100 |
| XI | 100 | 91 |
| XIII | 100 | 100 |

急性毒性

ICB 系雌性マウス (体重 23~26 g) を用

2-エタンスルホン酸緩衝液 (20 mM, pH 7.4)、MnCl₂ (1 mM)、牛血清アルブミン (7.5 μ g/ml)、膜製品 (膜品として 10 μ g/ml) KDM80 に溶解した試料を加え、0℃、5 分間インキュベーション後、上皮癌増殖因子 (以下、EGF と略記する) (100 ng/ml) を加え、0℃、15 分間インキュベーションした。次いで、[³²P] ATP (3000 Ci/mmol, 0.1 μ Cl) を添加し、最終 70 μ M とし、更に 0℃、15 分間インキュベーション後反応液 50 μ l をワットマン 8 MM ろ紙に滴み込ませた後、直ちに 10% トリクロロ酢酸-10 mM ピロリン酸ナトリウム水溶液で反応を停止した。ろ紙を同様に十分に洗淨し、次いでエタノールで洗淨後、乾燥し、液体シンチレーション・カウンタを用いてろ紙に残存する放射能を測定し、この値を A とした。同時に对照として、EGF を添加しない反応、試料を添加しない反応、及び EGF と試料とを添加しない反応を行い、同様の測定を行ない、各 B、C 及び D とした。テロシキナーゼ阻害率は、下記の式によ

い、1 群 6 匹とした。化合物 (I)~(XIII) を 0.2% ツイーン 80 を含む 2.5% アラビアゴム水溶液に溶解したもの 0.1 ml/10 g 体重の割合で経口投与した。投与後 2 週間にわたり、一般症状を観察して、死亡例/供試例数を求め、50% 致死量 LD₅₀ (g/kg) を推定した。その結果、本発明の化合物 (I)~(XIII) は 1000 g/kg 投与でも死亡例が観察されず、化合物 (I)~(XIII) の LD₅₀ は 1000 g/kg 以上であると推定され、低毒性であることが分つた。

調剤および投与量

本発明による抗アレルギー剤またはテロシキナーゼ阻害剤の調剤としては、経口、経鼻または非経口の投与による調剤のいずれをも選ぶことができる。具体的調剤としては錠剤、カプセル剤、細粒剤、シロップ剤、坐剤、軟膏剤、注射剤等を挙げることができる。本発明による抗アレルギー剤またはテロシキナーゼ阻害剤の調剤の担体としては、経口、経鼻、その他非経口的に投与するために適した有機または無機の固体または液体の、

通常は不溶性な固形の担体材料が用いられる。具体的には、例えば結晶性セルロース、ゼラチン、乳糖、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、タルク、動物性および植物性脂肪および油、ガム、ポリアルキレングリコールがある。製剤中の担体に対する本発明抗アレルギー剤またはテロシンキナーゼ阻害剤の割合は0.2~100%の間で変化させることができる。また、本発明による抗アレルギー剤またはテロシンキナーゼ阻害剤は、これと対立性の他の抗アレルギー剤、テロシンキナーゼ阻害剤その他の医薬を含むことができる。この場合、本発明の抗アレルギー剤またはテロシンキナーゼ阻害剤がその製剤中の主成分でなくてもよいことはいうまでもない。

本発明による抗アレルギー剤またはテロシンキナーゼ阻害剤は、一般に所望の作用が副作用を伴うことなく達成される投与量で投与される。その具体的な量は医師の判断で決定されるべきであるが、一般に成人1日当り10mg~10g、好ましくは20mg~5g程度で投与されるのが普通であ

ろう。なお、本発明の抗アレルギー剤またはテロシンキナーゼ阻害剤は有効成分として1mg~5g、好ましくは3mg~1gの単位の薬学的製剤として投与することができる。

(実施例)

次に本発明化合物の製造例を挙げて本発明を具体的に説明するが、これらの実施例は本発明を制限するものではない。

実施例1 化合物Iの合成

水酸化ナトリウム800gを乾燥ベンゼン70mlに懸濁し、窒素雰囲気下、N-アセチルピロリドン8.17gと4-ベンジルオキシ-3,5-ジイソプロピルベンズアルデヒド7.40gを乾燥ベンゼン70mlに溶解した溶液を室温に滴下した。50℃に加熱し、一夜攪拌した。冷却後、メタノールを加え過剰量の水酸化ナトリウムを分解し、水50mlを加え、6N硫酸で酸性とした。クロロホルム-エタノール混合溶液で抽出し、抽出液の層を留去した後、残渣を酢酸エチルより品析し、化合物Iを3.83g得た。

実施例2 化合物Iの合成

実施例1で得た化合物Iをエタノール60mlに溶解し、5% Pd-C 940mgを加え、室温常圧下で4時間水素を通気した。触媒を分別後、伊液を濃縮乾燥し、酢酸エチルより品析し、化合物Iを1.90g得た。

実施例3 化合物Vの合成

4-ターシャリーブチルジメチルシロキシ-3,5-ジイソプロピルベンズアルデヒド3.20gと1,4-ジアセチル-2,5-ビペラジオン1.98gをN, N-ジメチルホルムアミド(DMF) 20mlに溶解し、トリエタルアミン1.01gを加え、100℃に加熱し5時間攪拌した。冷却後、酢酸3mlを加え、室温で30分間攪拌の後、反応溶液を水50mlに注ぎ入れ、これより、クロロホルムで抽出した。抽出液の層を留去し、残渣をシリカゲルを担体としたカラムクロマトグラフィにかけ、クロロホルムで溶出し、目的物を含む部分を濃縮乾燥した後、酢酸エチル-ヘキサン混合溶液より品析し、化合物Vを520mg得た。

実施例4 化合物IIの合成

実施例3で得た化合物V 344mgをDMF 2mlに溶解し、加水ヒドラジン125mgのDMF溶液(1ml)を水層上で加え、室温に昇温し、1時間攪拌した。反応溶液に、徐々に水を加え、生成した結晶を分別、水洗し、酢酸エチル-ヘキサンの混合溶液より品析し、化合物IIを215mg得た。

実施例5 化合物Nの合成

水酸化ナトリウム400mgを乾燥テトラヒドロフラン(THF) 10mlに懸濁し、窒素雰囲気下、室温に4-ターシャリーブチルジメチルシロキシ-3,5-ジイソプロピルベンズアルデヒド640mgと1,8-ジアセチル-4-メチル-2,5-ビペラジオン424mgのTHF溶液10mlを加え、室温で1.5時間攪拌した。メタノールを加え過剰量の水酸化ナトリウムを分解した後、水20mlを加え、6N硫酸で酸性とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液の層を留去した後、残渣を層層クロマトグラフィにより精製し、5-(4-ターシャリーブチルジメチルシロキシ-3,5-ジイソ

プロピルベンジリデン)-3-メチル-2,5-ビ
ベラジオンを得た。これをTBP 10 mlに溶解し、
フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム0.1 M
THF溶液2 mlを加え15分間攪拌した。6 N 炭
酸で中和後、水洗し、クロロホルム層を蒸発、乾
固し、残渣を酢酸エチルより晶析し、化合物Mを
2.3 gを得た。

実施例6 化合物Mの合成

H. Lehr らの方法〔ジャーナル・オブ・オルガ
ニック・ケミストリー (J. Org. Chem.), 6,
136 (1963)〕に従って合成した3-チオ
セホルリノン-1,1-ジオキソド4.47 gと3,5-
ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンズアルデ
ヒド6.18 gをベンゼンに溶解し、ビペリジン
0.045 ml、酢酸0.135 mlを加え、ダイーン・
スターク装置を用い生成する水を除去しながら8
時間加熱還流した。冷却後、不溶物を分別し、伊
原に水を加えた後、クロロホルムで抽出した。抽
出液の蒸留を留去し、残渣をシリカゲルを担体と
するカラムクロマトグラフィーにかけ、クロロホ

ルムクロマトグラフィーにかけ、クロロホルム-
エタノール (6:1, v/v) の混合溶媒で溶出
した。目的物を含む画分の蒸留を留去し、残渣を
酢酸エチル-ヘキサン (3:5, v/v) の混合溶媒より晶析し、化
合物Mを4.91 g得た。

実施例9 化合物Kの合成

3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンズ
アルデヒド4.12 gとバルビツール酸2.56 gを
エタノールに溶解し、ビペリジン0.2 mlと酢酸
0.6 mlを加え、ダイーン・スターク装置を用い生
成する水を除去しながら4.5時間加熱還流した。
冷却後、反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽
出した。抽出液の蒸留を留去し、残渣をメタノー
ル-エタノール混合溶媒より晶析し、化合物Kを
1.2 g得た。

実施例10 化合物Xの合成

V. H. Wallingford らの方法〔ジャーナル・オ
ブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー (J.
Amer. Chem. Soc.), 67, 522 (1945)〕
に従って合成した2,4-オキサゾリジノン2.02

gと3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンズ
アルデヒド5.15 gとトリフエチルホスホラニリ
デンスチニイミド10.78 gをジメチルスルホ
キシド50 mlに溶解し、80°Cに加熱し、5時間
攪拌した。冷却後、反応混合物を水400 mlに注
ぎ入れ、クロロホルムで抽出した。抽出液の蒸留
を留去し、残渣をエタノールより晶析し、化合物
Mを3.40 g得た。

実施例7 化合物Mの合成

3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンズ
アルデヒド5.15 gとトリフエチルホスホラニリ
デンスチニイミド10.78 gをジメチルスルホ
キシド50 mlに溶解し、80°Cに加熱し、5時間
攪拌した。冷却後、反応混合物を水400 mlに注
ぎ入れ、クロロホルムで抽出した。抽出液の蒸留
を留去し、残渣をエタノールより晶析し、化合物
Mを3.40 g得た。

実施例8 化合物Mの合成

3,5-ジイソプロピルベンズアルデヒド6.18
gとヒダントイン4.50 gをエタノール-水 (4
:1, v/v) の混合溶媒50 mlに溶解し、エタ
ノールアミン3.56 mlを加え、12時間加熱還流
した。冷却後、反応溶液を留去し、残渣を酢酸エ
チルに溶解し、水洗した。酢酸エチル層の酢酸エ
チルを留去し、残渣をシリカゲルを担体とするカ

ラムクロマトグラフィーにかけ、クロロホルム-
エタノール (6:1, v/v) の混合溶媒で溶出
した。目的物を含む画分の蒸留を留去し、残渣を
酢酸エチル-ヘキサンの混合溶媒より晶析し、化
合物Mを4.91 g得た。

実施例11 化合物Mの合成

3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンズ
アルデヒド10.3 gと2,4-チアゾリジンジオン
5.93 gを酢酸100 mlに溶解し、酢酸ナトリウ
ム8.3 gを加え、6時間加熱還流した。冷却後、
蒸留を留去し、残渣をクロロホルム-エタノール
混合溶媒に溶解し、水洗した。蒸留を留去し、残
渣をベンゼンより晶析し、化合物Mを1.1 g得た。

実施例12 化合物Mの合成

3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンズ
アルデヒド6.19 gとチオヒダントイン3.49 g

を酢酸 50 ml に溶解し、酢酸ナトリウム 4.98 g を加え、16 時間加熱還流した。冷却後、溶液を除去し、残渣をクロロホルムに溶解し、水洗後、濃縮乾燥し、残渣をシリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーにかけ、クロロホルムで溶出した。目的物を含む画分を濃縮乾燥し、ベンゼンより晶析し、化合物 XI を 4.97 g 得た。

実施例 13 化合物 XII の合成

8,5-ジイソプロビル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド 4.12 g とローダニン 2.67 g を酢酸 40 ml に溶解し、酢酸ナトリウム 3.82 g を加え、4 時間加熱還流した。冷却後、溶液を除去し、残渣をクロロホルムに溶解し、水洗後、濃縮乾燥し、トルエンより晶析し、化合物 XII を 5 g 得た。

実施例 14 化合物 XV の合成

8,5-ジイソプロビル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド 8.09 g とクレアチニン 1.70 g を無水酢酸 50 ml に溶解し、酢酸ナトリウム 2.56 g を加え、90℃ に加熱し、一夜攪拌した。冷却後、溶液を除去し、残渣をクロロホルムに溶解し、水

洗液を室温で加え、1 時間攪拌した。反応混合液に水を加え、析出した結晶を伊別、水洗し、白色結晶 5.40 g を得た。得られた結晶をメタノール 20 ml に溶解させ、20% 水酸化ナトリウム水溶液 0.4 ml を加え、室温で 4 時間攪拌した。3N 塩酸で中和後、水を加え、析出した結晶を伊別し、水洗後、乾燥した。得られた結晶を酢酸エタールエステル-ヘキサン混合溶媒より晶析し、化合物 XV を 2.30 g 得た。

実施例 16 化合物 XVI の合成

水酸化ナトリウム 1.80 g を乾燥 THF 20 ml に溶解し、N-アセチルクレアチニン 2.32 g と 4-ベンジルオキシ-8,5-ジイソプロビルベンズアルデヒド 4.44 g の THF 80 ml 溶液を室温で徐々に滴下した。滴下終了後、2 時間加熱還流し、冷却後、メタノールを加え、過剰量の水酸化ナトリウムを分解し、更に水 40 ml を加え、6N 塩酸で中和後、クロロホルム-エタノール混合溶媒で抽出した。溶液を除去し、残渣をシリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーにかけ、

洗後、濃縮、乾燥し、シリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーにかけ、酢酸エタール-ヘキサン (2:1, v/v) の混合溶媒で抽出、濃縮し、5-(4-アセトキシ-3,5-イソプロビルベンジリデン)-8-アセチル-2-イミノ-1-メチル-4-イミダゾリノン 770 mg を得た。これをエタノール 80 ml に溶解させ、20% 水酸化ナトリウム溶液 0.8 ml を加え、室温で一夜攪拌した。3N 塩酸により酸性とした後、クロロホルムで抽出し、抽出液を濃縮後、シリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーにかけ、酢酸エタール-ヘキサン (3:5, v/v) の混合溶媒で抽出し、目的とする化合物を含む画分を濃縮し、ベンゼンより晶析し、化合物 XV を 1.53 g 得た。

実施例 15 化合物 XIV の合成

5-(4-アセトキシ-3,5-イソプロビルベンジリデン)-8-アセチル-2-イミノ-1-メチル-4-イミダゾリノン 764 mg を DMF 9 ml に溶解し、塩水ヒドラジン 250 mg の DMF 1

クロロホルム-エタノール (6:1, v/v) の混合溶媒で抽出し、目的物を含む画分を濃縮乾燥し、化合物 XIV を 870 mg 得た。

実施例 17 化合物 XVII の合成

A. Michaelis らの方法 (ベリヒタ・デア・ドイテエン・セミツシエン・ゲゼルシャフト (Ber. deut. Chem. Ges.), 25, 1502 (1892)) に従い合成したノーフエニル-8,5-ピラゾリジノン 1.28 g と 8,5-ジイソプロビル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド 1.44 g をエタノール 20 ml に溶解し、ビペリジン 6 滴を加え、4 時間加熱還流した。冷却後、反応溶液を濃縮し、生成した結晶を伊別、洗浄した。エタノールより晶析すると化合物 XVII が 1.5 g 得られた。

実施例 18 化合物 XVIII の合成

実施例 12 で得た化合物 XII 1.93 g をエタノール 50 ml に溶解し、モルホリン 1.04 g を加え、5 時間加熱還流した。冷却後、生成した結晶を伊別し、エタノールより晶析し、化合物 XVIII を 1.9 g 得た。

実施例19 化合物XXの合成

α-ベンゾイルアミノ-3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシケイ皮酸アミド9.16gを酢酸100mlに溶解し、酢酸ブトリウム4.0gを加え、100℃に加熱し、一夜攪拌した。冷却後、溶液を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、水洗後、蒸餾し、薄層クロマトグラフィーにより精製し、化合物XXを3.60g得た。

実施例20 化合物XXの合成

3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシフェニルベンズアルデヒド3.09gと3-メチル-1-フェニル-5-ピラゾロン2.85gを酢酸150mlに溶解し、酢酸ナトリウム1.5g、無水酢酸1.5gを加え、2時間加熱還流した。冷却後、溶液を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、水洗後、クロロホルムを留去し、残渣をシリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーにかけ、クロロホルムで溶出し、目的化合物を含む画分を蒸餾乾固した後、ベンゼンより晶析し、化合物XXを4.50g得た。

ムクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル-ヘキサン(3:5, v/v)の混合溶液により溶出し、目的物を含む画分を蒸餾乾固し、化合物XXを4.20g得た。

実施例21 化合物XXの合成

3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド3.09gと2-オキシインドール2.06gをベンゼンに溶解し、ピペリジン0.2mlと酢酸0.6mlを加え、ダイーン・スターク装置を用い、生成する水を除去しながら2時間加熱還流した。冷却後、溶液を留去し、残渣を酢酸エチルエスナルより晶析し、化合物XX 3.40gを得た。

実施例22 化合物XXの合成

H. Lehr らの方法〔ジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.), 6, 136 (1968)〕に従って合成したベンゾ-3-チオモルホリノン-1,1-ジオキシド5.91gと3,5-ジイソプロピル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド6.18gをベンゼン30mlに溶解し、ピペリジン0.045mlと酢酸0.135mlを加え、ダイーン・スターク装置を用いて、生成する水を除去しながら4.5時間加熱還流した。冷却後、溶液を留去し、残渣をクロロホルムに溶解し、水洗後、蒸餾し、残渣をシリカゲルを担体とするカラム

特許出願人 鐘淵化学工業株式会社
代理人 弁護士 渡 野 真 一

第1頁の続き

| ⑤Int. Cl. ⁴ | 識別記号 | 庁内整理番号 |
|------------------------|--------|---------|
| C 07 D | 209/34 | 7306-4C |
| | 231/20 | 7166-4C |
| | 233/70 | 7133-4C |
| | 233/96 | 7133-4C |
| | 241/18 | 7166-4C |
| | 263/40 | 7166-4C |
| | 277/34 | 7330-4C |
| | 277/36 | 7330-4C |
| | 277/54 | 7330-4C |
| | 279/06 | 7330-4C |
| | 279/12 | 7330-4C |

手続補正書 (64)

昭和 51 年 1 月 13 日

特許庁長官 宇賀道郎 殿

1. 事件の表示

昭和 60 年 特 許 第 167999 号

2. 発明の名称 3,5-ジイソプロピルベンジジン複素環式化合物

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 大阪市北区中之島三丁目2番4号

代 理 人 (特許) (014) 協和化学工業株式会社
代 表 者 新納 弘 人

4. 代 理 人

住 所 大阪市東区東町1丁目13番2号

電話 541 5 号 (電掛 06-441-4177)

代 表 者 (0832) 弁護士 浅野 真一 〇

5. 補正命令の日付

6. 補正により増加する発明の数

7. 補正の概要 明細書・図面・特許請求の範囲

特許庁
61.1.16
登録第2号

8. 補正の概要 明細書と図面と特許請求の範囲

方式
審査 〇

(別紙)

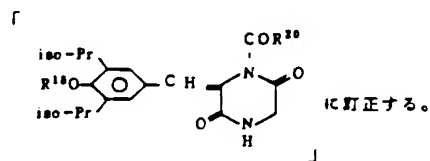
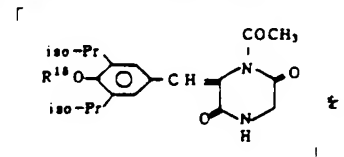
(1) 明細書 18 頁下から 5 行目

「水素ナトリウム、水酸化カリウム」を「水素
化ナトリウム、水酸化カリウム」に訂正する。

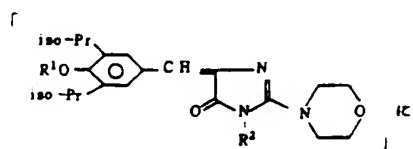
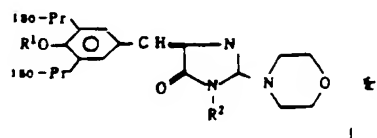
(2) 同 16 頁下から 8 行目

「金属アルコラード」を「金属アルコラート」
に訂正する。

(3) 同 24 頁 7～9 行の一般式



(4) 同 25 頁 1～4 行の一般式



訂正する。

(6) 同25頁下から6行目

「2²」を「2²」に訂正する。

(6) 同35頁6行目

「本発明抗アレルギー剤」を「本発明による抗アレルギー剤」に訂正する。

(7) 同36頁10行目

「300 μ 」を「3.00 μ 」に訂正する。

(8) 同38頁11行目

「室温には」を「室温で」に訂正する。

「ノーフエニル」を「1-フェニル」に訂正する。

(7) 同47頁4行目

「アトリウム」を「ナトリウム」に訂正する。

(8) 同47頁10～11行

「ヒドロキシフェニル」を「ヒドロキシ」に訂正する。

以上

(9) 同38頁下から2行目

「クロマトグラフィ」を「クロマトグラフィー」に訂正する。

(10) 同39頁下から6行目；41頁10行目；

48頁5行目及び同頁下から4行目の各「ディーン・」を「ディーン」に訂正する。

(11) 同41頁下から2行目

「Amer.」を「Am.」に訂正する。

(12) 同43頁下から5行目

「3,5ジイソプロピル」を「3,5-ジイソプロピル」に訂正する。

(13) 同44頁4行目及び同頁下から4行目の各

「イソプロピ」を「ジイソプロピ」に訂正する。

(14) 同44頁下から2行目

「イミダソリノン」を「イミダゾリノン」に訂正する。

(15) 同45頁7～8行

「酢酸エチルエステル」を「酢酸エチル」に訂正する。

(16) 同46頁8行目

14/5/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI

(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

007076382

WPI Acc No: 1987-076379/198711

XRAM Acc No: C87-031943

New 3,5-diisopropyl-benzylidene heterocyclic cpds. - with antiallergic and tyrosine kinase-inhibiting action

Patent Assignee: KANEGAFUCHI CHEM KK (KANF)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

| Patent No | Kind | Date | Applicat No | Kind | Date | Week |
|-------------|------|----------|-------------|------|----------|----------|
| JP 62029570 | A | 19870207 | JP 85167999 | A | 19850729 | 198711 B |
| JP 93074587 | B | 19931018 | JP 85167999 | A | 19850729 | 199344 |

Priority Applications (No Type Date): JP 85167999 A 19850729

Patent Details:

| Patent No | Kind | Lan | Pg | Main IPC | Filing Notes |
|-----------|------|-----|----|----------|--------------|
|-----------|------|-----|----|----------|--------------|

| | | | | | |
|-------------|---|--|----|--|--|
| JP 62029570 | A | | 16 | | |
|-------------|---|--|----|--|--|

| | | | | | |
|-------------|---|--|----|--------------|-----------------------------|
| JP 93074587 | B | | 17 | C07D-207/444 | Based on patent JP 62029570 |
|-------------|---|--|----|--------------|-----------------------------|

Abstract (Basic): JP 62029570 A

3,5-Diisopropylbenzylidene heterocyclic cpds. and their salts are new; R1 is H or benzyl; R2 is H, COR3 (R3 is H or 1-3C alkyl) or phenyl; X is -CO-, -CS-, -C(=NH)-, -CHR4- (R4 is H or 1-3C alkyl) or -N(phenyl)-; Y is -CH2-, -CH2SO2-, -CO-, -CONH-, -NR5- (R5 is H, or 1-3C alkyl), -NHCO-, O or S or X-Y is -C(R6)=N- or -N=CR6- (R6 is H, 1-3C alkyl, morpholino or phenyl), 1,2-phenylene or 1,2-phenylene-SO2-.

(I) (R2=H or COR3; X=Y=-CH2-) may be prepd. by reacting 4-benzyloxy-3,5-diisopropylbenzaldehyde with N-acylpyrrolidones in presence of NaH or KOH to give 3-(4-benzyloxy-3,5-diisopropylbenzylidene)pyrrolidone, and if required to hydrogenolyse with Pd-C to give (I) (R2=H) and then to acylation with R3COOH or its derivs. to give 1 (R2=COR3).

USE/ADVANTAGE - (I) are useful as anti-allergic agents or tyrosine kinase inhibitors. LD50 in mice: no lethal case observed at 1000 mg/kg or higher in oral admin. (I) may be administered orally or rectally or parenterally in a form of tablets, capsules, granules, syrup, suppositories, ointment, injection, etc., at a daily dose of 10 mg-10g, (20mg-5g) for an adult.

0/0

Title Terms: NEW; DI; ISOPROPYL; BENZYLIDENE; HETEROCYCLE; COMPOUND; ANTIALLERGIC; TYROSINE; KINASE; INHIBIT; ACTION

Derwent Class: B03

International Patent Class (Main): C07D-207/444

International Patent Class (Additional): A61K-031/40; A61K-031/415;

A61K-031/42; A61K-031/425; A61K-031/495; A61K-031/505; A61K-031/54;

C07D-207/333; C07D-207/44; C07D-209/34; C07D-231/20; C07D-233/96;

C07D-239/54; C07D-241/18; C07D-263/44; C07D-277/34; C07D-277/36;

C07D-279/12; C07D-279/16

File Segment: CPI

100

